MINISTÈRE DE LA RECHERCHE ET DE L'INDUSTRIE

Mission des Biotechnologies

Programme mobilisateur : l'essor des Biotechnologies

1982

from P. Printz of Mission Biotechnologie,
at TFBI meeting, Luxembourg, 13 Jan '83.

MINISTÈRE DE LA RECHERCHE ET DE L'INDUSTRIE

Mission des Biotechnologies

Programme mobilisateur : l'essor des Biotechnologies

1982

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS

Monsieur Jean-Pierre Chevènement, Ministre d'État, Ministre de la Recherche et de la Technologie a créé, en août 1981, une Mission des Biotechnologies. Dans la lettre adressée au Président de cette dernière, Monsieur le Ministre définissait ainsi son rôle:
- évaluer le potentiel existant;
- définir des objectifs clairs à moyen terme, en mesurant pleinement leurs implications humaines, sociales et économiques;
- préparer un programme pluriannuel de recherche et de développement technologique se situant dans la perspective de la loi-programme qui serait ultérieurement soumise au Parlement.

Il était précisé que la réflexion et l'action de la Mission devraient prendre en considération l'ensemble des aspects d'une filière qui va des biosciences jusqu'aux bioindustries, en passant par le développement intermédiaire des biotechnologies.

Il était dit, en outre, que sans préjuger les priorités qui seraient définies, les actions urgentes de la Mission devraient s'orienter vers la formation des hommes, le renforcement des équipes de recherche, le développement de moyens technologiques et la mise en place, dans l'industrie, de projets d'innovation qui dépassent les perspectives commerciales à court terme.

La Mission recouvrant un large champ d'activités qui concerne de nombreux établissements publics de recherche et différents départements ministériels, il lui appartenait de s'entourer du conseil d'un groupe d'experts représentatifs des secteurs scientifiques, techniques et industriels intéressés.

La Mission qui a élaboré le projet était composée des personnes suivantes:

MEMBRES PERMANENTS

M. Douzou	(Président) - Membre de l'Institut, Professeur au Muséum National d'Histoire Naturelle
M. Siclet	(Secrétaire Général et Responsable Sectoriel) - Professeur à l'Université de Lyon 1
M. Durand	(Responsable Sectoriel) - Professeur à l'INSA de Toulouse
M. Kourilsky	(Responsable Sectoriel) - Chef d'Unité à l'Institut Pasteur, Maître de recherche au CNRS
M. Robert	Chargé de Mission, Chargé de recherche à l'INSERM

DESTI

M. Paillotin
M. Poss

EXPERTS

M. Bourat	Rhône-Poulenc
M. Chambon	Institut de Chimie Biologique du CNRS - Strasbourg
M. Feillet	Institut National de la Recherche Agronomique
M. Heslot	Institut National Agronomique
M. Raynaud	Roussel-Uclaf
M. Roncucci	Centre de recherche Clin Midy
M. de Rosnay	Institut Pasteur
M. Salomon	Institut de recherche scientifique sur le cancer
M. Schwartz	Institut Pasteur
M. Thomas	Université de Technologie de Compiègne
M. Dupont de Dinechin	Ministère de l'Agriculture
M. Fiszel	Ministère de l'Économie et des Finances
M. Laudrin	ANVAR
M. Lelong	Ministère de l'Industrie
M. Lucas	Ministère de l'Agriculture (DIAA)
M. Olivier	Ministère de l'Industrie

Des personnalités, groupes, institutions et sociétés ont contribué par leurs suggestions, aux travaux qui ont conduit au présent document, œuvre collective réalisée avec la compétence et l'énergie que requiert le domaine d'activité envisagé.

La préoccupation principale de la Mission, constituée suivant les vœux du Ministre en une équipe peu nombreuse et de haut niveau, a été de prendre en considération les analyses antérieures en les chiffrant, les moyens existants en les identifiant et en les coordonnant et enfin les besoins résultant des projets déjà engagés ou en cours d'élaboration ainsi que les prospectives raisonnables.

L'existence de bioindustries sur notre sol, répondant déjà aux besoins du marché, aussi bien que certaines carences flagrantes, ont contribué à privilégier à moyen terme une approche favorisant la recherche et l'innovation technologique destinées à conforter les premières et à contribuer à des reconquêtes du marché intérieur.

Le projet qui suit est construit sous la forme d'un Programme affichant des priorités, des objectifs précis et contenant des recommandations et mesures d'accompagnement jugées nécessaires à sa réalisation. Ce programme se veut *"Mobilisateur"* en ce sens qu'il assigne un rôle spécifique aux différents acteurs des biotechnologies et aux forces politiques et socioéconomiques de la Nation.

Il constitue en fait l'amorce et le cadre d'un véritable Plan de développement national qui concrétise la volonté des Pouvoirs publics et qui mobilise les forces vives de notre Pays, sur des technologies du futur.

Les biotechnologies admettent une interface avec d'autres technologies de pointe et domaines d'actualité considérés comme des priorités nationales, comme les énergies nouvelles, l'agro-alimentaire, l'électronique, la coopération avec les Pays en Développement, et la structure de pilotage proposée est constituée de manière à entreprendre des actions conjointes, avec l'efficacité et la cohérence souhaitées par les autorités gouvernementales.

Enfin, le Programme élaboré vise à constituer un réseau national où chaque région participera à l'effort et à l'essor qui devrait s'en suivre, en fonction des spécificités qui s'y font jour, en associant notre Corps de recherche au monde industriel qu'il a pour charge d'innerver, en constituant à terme un tissu utile et homogène où chacun aura ses devoirs et prérogatives dans l'entreprise commune.

Pour terminer, il paraît indispensable de situer les biotechnologies par rapport à la recherche fondamentale cognitive afin d'éviter tout malentendu susceptible de nuire aux premières comme à la seconde.

La définition de l'OCDE nous en fournit le moyen : les biotechnologies concernent *"l'application des principes de la science et de l'ingénierie au traitement de matières par des agents biologiques et au traitement de matières biologiques dans la production de biens et de services"*.

Ainsi se trouve circonscrit le champ des biotechnologies, domaine interdisciplinaire impliquant ses recherches propres et alimenté par l'acquisition des connaissances de base du domaine des Sciences de la vie.

En conséquence, l'essor des biotechnologies dépend à la fois de l'effort spécifique consenti en matière d'application des principes de la science et de l'ingénierie, et de la progression des connaissances de base sans laquelle l'essor visé s'essouflerait irrémédiablement.

D'où la recommandation d'un effort accru des Pouvoirs publics vis-à-vis de la recherche cognitive en matière de Sciences de la vie. ■

NÉCESSITÉ D'UN PROGRAMME MOBILISATEUR

Le traitement des matières organiques et en particulier des ressources renouvelables de la biosphère pour la production de biens et de services enregistre depuis peu des progrès considérables aux plans des principes et de l'ingéniérie sur lesquels il repose.

Un ensemble de techniques spécifiquement nouvelles et en constante amélioration permet la culture, la transformation des cellules vivantes (microorganismes, cellules animales et végétales) et leur exploitation à des fins industrielles. Ce sont les biotechnologies au sens moderne du terme, qui visent à utiliser les cellules en tant qu'usines chimiques offrant de nouvelles manières de produire des biens et des services classiques et inédits.

Malgré un potentiel de recherche de qualité (l'École française de biologie moléculaire et cellulaire est réputée), notre pays accuse un retard important dans l'organisation d'une recherche qui est à la fois multidisciplinaire (les biotechnologies constituent un domaine d'applications et non pas une discipline scientifique) et multisectorielle (elle concerne notamment les industries du médicament, des bioréactifs, de l'agronomie, de l'agro-alimentaire, de la chimie, de l'environnement).

D'où la nécessité, pour combler ce retard en 5 ans, d'élaborer un programme national de recherche et de développement technologique propre à mobiliser les compétences et les énergies et à mettre nos industries à même de relever le défi mondial à la fois fascinant et inquiétant.

Ceci ne peut se réaliser sans le concours de l'État, de son Gouvernement et de ses Administrations, des moyens dont ils disposent, ni sans le concours du Corps des chercheurs, ingénieurs et techniciens de nos grands organismes et de nos universités, de nos entreprises nationales, des industries de toutes tailles concernées par les impacts probables des biotechnologies, ni sans le concours moral des forces sociales de la Nation que l'on doit dûment informer et convaincre.

Il importe que tous les acteurs précités se sentent solidaires pour accomplir une tâche difficile et considérable dont dépendra en partie la situation économique de notre pays à l'aube du troisième millénaire. L'essor des biotechnologies se joue pour une large part aux plans de la recherche et de la technologie qui constituent l'objet du présent programme mobilisateur.

Il propose une structure de pilotage, un programme aussi détaillé que possible en fixant les attributions et devoirs des différents acteurs, les mesures d'accompagnement administratives et financières jugées indispensables et enfin des projets précis qui constituent des priorités vitales et qui sont conçus en tenant compte des moyens existants et attendus ainsi que des intentions et des ébauches de réalisations qui se sont fait jour au cours des derniers mois.

Le programme en question joue délibérément sur la vitalité de toutes les forces vives du Pays et sur la nécessité de les soutenir, de les organiser en vue de relever avec succès le défi que nous lance aujourd'hui la biologie qui vient prendre place, aux côtés de la physique et de la chimie, dans la production de biens et de services. ■

LE PROGRAMME MOBILISATEUR

I - LES AXES DE RECHERCHE

Les biotechnologies ne constituent pas une discipline scientifique mais sont la résultante d'actions multidisciplinaires, associant des spécialistes de disciplines différentes, qu'il importe de développer individuellement puis de coordonner, en veillant à ne pas en épuiser les effectifs par des transferts inconsidérés vers des recherches appliquées, mais au contraire en renforçant les premières et en édifiant les structures nécessaires à l'essor des secondes. Les recherches à mener sont le plus souvent techniquement complexes et très compétitives. Une attention particulière devra donc être portée à la qualité des hommes et des programmes.

Doivent être particulièrement soutenues :

1. Les recherches portant sur la connaissance, la modification et la préparation des *"acteurs"* des biotechnologies (microorganismes, cellules animales et végétales, enzymes) :
- Génétique (génie génétique, fusions cellulaires, etc.) ;
- Microbiologie ;
- Enzymologie ;
- Immunologie (dont anticorps monoclonaux).

Des mesures appropriées doivent être mises en place dans le but d'inventorier, de conserver et de protéger les souches d'intérêt industriel et les ressources génétiques naturelles, végétales et animales, à partir desquelles on peut innover en matière de génétique. Des projets nationaux et européens de collections de souches doivent être mis à l'étude, leur financement sera assuré dans le cadre des Contrats-programmes de la DESTI.

2. Les études des réactions biologiques et de leur mise en œuvre :
- Cinétique de croissance et de production ;
- Stoechiométrie et rendement ;
- Culture des microorganismes et de cellules ;
- Génie enzymatique ;
- Réacteurs ;
- Extraction et purification ;
- Appareillage de contrôle, d'analyse et de synthèse chimique.

3. Les recherches finalisées relevant des secteurs agro-alimentaire, chimie, pharmacie, environnement, énergies renouvelables.

Si les axes 1 et 3 sont largement pris en charge par les différents organismes de recherche, l'axe 2 qui correspond aux biotechnologies au sens strict n'est que très peu abordé. C'est pourquoi est recommandé l'affichage de ces recherches dans les programmes des organismes et l'attribution de moyens spécifiques tant humains que matériels en modifiant, si besoin est, la structure de telle ou telle commission.

En l'état actuel, tous les domaines d'application, et dans chacun d'eux les objectifs qu'ils supposent, doivent être explorés car ils concernent des activités industrielles existantes.

Dans certains cas, la compétitivité des secteurs bénéficiaires de ces recherches n'a de chance de se maintenir ou de s'améliorer que dans la mesure où une prise en compte permanente des progrès des biotechnologies sera assurée : il s'agit notamment de l'agriculture (semences en particulier), des industries alimentaires et des industries du médicament ; à l'évidence, il serait *"suicidaire"* pour un pays voulant garder la maîtrise de son développement, de ne pas faire tout l'effort nécessaire pour relever le défi ainsi lancé. Dans d'autres cas les procédés issus de la biotechnologie seront en compétition avec d'autres, issus de la chimie par exemple. Il est à l'heure actuelle impossible de dire lesquelles de ces technologies l'emporteront au sein des différents secteurs concernés. Il serait donc peu raisonnable de privilégier pour l'instant l'une ou l'autre voie.

Il appartient aux industriels d'effectuer le choix des produits à développer compte tenu de l'environnement socio-économique dans lequel ils sont immergés.

Sans vouloir être exhaustif citons, outre l'amélioration des produits traditionnels des industries agro-alimentaires :
- la production d'acides aminés, d'antibiotiques, de vitamines, de vaccins, d'hormones, d'enzymes, d'immunoglobulines à usages thérapeutiques ou diagnostiques dans le domaine de la santé humaine et animale ;
- la production de solvants, d'acides organiques, de carburants, de produits chimiques fins dans le domaine des produits industriels ;
- la mise sur le marché de biofertilisants, de biopesticides et naturellement de nouvelles variétés de semences et de races animales dans le domaine de l'agriculture et de l'élevage ;
- la commercialisation de souches de microorganismes utilisables en biolixiviation et biodégradation dans le domaine de l'environnement ;
- la conception et la mise au point d'appareils de mesure, d'analyse ou de synthèse chimique mettant en œuvre des réactions biochimiques ou biologiques.

Étant donné l'extrême variété des produits accessibles par les voies biotechnologiques, il paraît important à la Mission qu'une concertation entre l'État et l'Industrie s'instaure dès lors qu'il s'agit de produits d'intérêt stratégique ou nécessitant une longue période de mise au point et de développement. Les Pouvoirs publics doivent également faciliter l'émergence d'entreprises nouvelles par un développement suffisant des bases scientifiques et technologiques nécessaires.

Pour l'heure, il importe donc que la base scientifique et la composante technologique des bioindustries soient développées de manière à préparer l'avènement de ces dernières.

II - LES MESURES D'ACCOMPAGNEMENT

1. LA FORMATION DE SPÉCIALISTES

Les grands organismes de recherche publics et privés disposent d'importants effectifs de chercheurs, ingénieurs et techniciens dans le domaine des Sciences du vivant, mais la révolution biologique qui s'amorce nécessite une augmentation sensible de ces effectifs, des réorientations dans certains secteurs d'activité (biochimie et chimie notamment) et la constitution d'équipes nouvelles dans des secteurs négligés comme la microbiologie de base et industrielle et l'ingénierie des procédés et des systèmes.

Cette politique concerne les formations initiale, complémentaire et continue : il s'agit aussi bien de recruter des chercheurs, ingénieurs et techniciens que de recycler les gens en place.

Des premières mesures d'incitation à la spécialisation et à la mobilité de ces personnels ont été prises par le MRI en 1982. Il convient de les améliorer, d'en poursuivre et d'en intensifier l'application.

Une réflexion sur les programmes de formation, concernant aussi bien le secondaire que le supérieur, sera engagée par les diverses commissions pédagogiques existantes. Un effort sera réalisé en vue de prendre les mesures de renforcement et d'adaptation du système d'enseignement qui seront proposées.

S'agissant de l'enseignement supérieur, une attention particulière sera apportée à l'aménagement des programmes et des structures: adaptation au niveau des maîtrises et des DEA, association de partenaires différents au sein des formations de 3e cycle, en particulier entre universités et écoles d'ingénieurs, et en premier lieu avec les formes existantes des enseignements supérieurs agronomiques, constitution d'instituts de 3e cycle assurant une meilleure valorisation pédagogique de la recherche notamment pour la formation continue des cadres des organismes et des entreprises. La création ou le renforcement de ces pôles d'enseignement-recherche nécessitera la planification d'une *"carte universitaire"* dans le domaine des biotechnologies.

Les ENSA, notamment l'Institut National Agronomique PG, les ENV, l'ENSIA et l'ENGREF devraient faire un effort pour développer les actions déjà engagées :
- en agronomie : ouverture accentuée à la biologie moléculaire et cellulaire ;
- dans le secteur agro-alimentaire: réactions biologiques ;
- en matière d'élevage: disciplines biologiques fondamentales et leurs applications à la pathologie et nouvelles techniques d'élevage.

Les grandes écoles (notamment Polytechnique, l'École Centrale et l'École des Mines) mettent sur pied des enseignements de biotechnologie. Il importe de favoriser ces initiatives lorsqu'elles sont de qualité et de veiller à leur développement en relation avec les formations précédentes ; l'ENS de Saint-Cloud, dans l'éventualité d'une décentralisation à Lyon dans un Campus voisin de l'Institut Mérieux, pourrait créer une option.

Pour la formation des techniciens supérieurs, les mesures à envisager ont une ampleur moindre et ne concernent que les formations complémentaire et continue.

La réflexion et la concertation déjà engagées entre les responsables des enseignements supérieurs précités, sous l'égide de la Mission des Biotechnologies, doit se poursuivre pour aboutir à une symbiose avec échanges d'enseignants, de stagiaires et à une harmonisation des stratégies et des programmes.

Dans l'immédat, il est essentiel de mettre en œuvre le plan de recrutement d'enseignants préconisé par la Commission J.C. Pelissolo au Ministère de l'Éducation Nationale, en insistant sur la création de postes d'assistants pour préparer les cadres de demain.

Sur le plan de l'enseignement un soutien doit être apporté aux ouvrages didactiques. Une collection d'ouvrages est actuellement en cours de préparation. Sa sortie devrait débuter en 1983. Un soutien devrait en assurer le lancement.

Dans l'hypothèse où toutes les créations de postes demandées par la Commission en question ne pourraient être attribuées, il faudrait prévoir une utilisation optimale d'enseignants déjà en poste et ne pas négliger les possibilités offertes par l'engagement temporaire de spécialistes étrangers.

2. LA POLITIQUE DES ORGANISMES DE RECHERCHE

2.1 Grands Établissements

L'essor des biotechnologies repose sur le développement ou l'élargissement de plusieurs grands axes de recherche qui devraient fournir les connaissances, la méthodologie et la formation nécessaires pour les développements industriels, sans négliger pour autant l'approfondissement des connaissances des mécanismes de régulation cellulaires.

Il s'agit de :

1. Microbiologie générale et industrielle (entendue dans le sens de : connaissance des microorganismes) ;
2. Génétique moléculaire et cellulaire (génie génétique, fusion et hybridation cellulaires y compris anticorps monoclonaux) ;
3. Génie biochimique (enzymologie, bioconversions, réacteurs) ;
4. Culture de cellules animales et végétales ;
5. Ingénierie des procédés et systèmes (réacteurs, extractions, purifications, informatique, robotique, etc.).

Dans les grands organismes, le développement de ces différents axes revêt des caractères spécifiques et peut requérir des actions horizontales vis-à-vis de la politique sectorielle des organismes et des actions interorganismes qui devraient être coordonnées par la Mission des Biotechnologies.

Les recommandations qui suivent concernent les principaux organismes de recherche, les universités et tiennent compte de la spécialisation existante ainsi que de la nécessité de renforcer certains domaines de recherche. Les recommandations en question correspondent en gros aux options affichées par les organismes. Pour qu'elles ne demeurent pas purement théoriques, il sera essentiel que la structure pilotant le Programme étudie en détail les budgets affectés aux opérations recommandées et projetées.

Par ailleurs, une concertation entre la structure en question et les responsables des organismes de recherche devrait s'instaurer rapidement pour que ces derniers puissent à l'occasion piloter des programmes et

coordonner certaines recherches. Comme on l'a dit, l'essor des biotechnologies repose avant tout sur un effort d'organisation introduisant une bonne cohérence des actions, en tenant compte des structures existantes mais aussi en sollicitant leur souplesse en vue de leur adaptation aux impératifs de l'essor souhaité.

CNRS

Le CNRS devrait intervenir dans tous les axes précédemment définis.

Les axes 1, 2, 3 et 4 relèvent principalement du secteur des sciences de la vie. Toutefois le secteur chimie devrait intervenir dans l'axe 2 (pour la synthèse d'oligonucléotides essentielle au génie génétique) dans l'axe 3 et dans l'axe 5.

Le secteur des sciences physiques de l'ingénieur devrait intervenir dans l'axe 5.

Le CNRS veillera particulièrement:
- à l'intervention efficace des secteurs chimie et sciences physiques de l'ingénieur pour le soutien des biotechnologies;
- à intensifier considérablement le soutien apporté à la microbiologie;
- au démarrage rapide et au financement de l'Institut de Biologie Moléculaire des Plantes prévu à Strasbourg;
- à ce que les recrutements de chercheurs dans les domaines *"horizontaux"* intrasectoriels ou chevauchant plusieurs sections (par exemple: chercheurs dans le domaine du génie enzymatique et des fermentations) puissent s'effectuer dans de bonnes conditions.

Par ailleurs le CNRS devrait rester - avec son secteur des sciences de la vie - le promoteur qu'il est en matière de connaissances fondamentales en biologie moléculaire et cellulaire, en encourageant cependant ses équipes à diversifier leurs modèles d'étude.

INSERM

L'INSERM devrait poursuivre et intensifier l'effort qu'il a consenti au cours des dernières années dans le domaine de la biologie moléculaire et cellulaire animale, pour saisir à l'émergence les processus de la biologie déviante de l'homme et pour être en mesure d'exploiter les connaissances relatives aux métabolismes cellulaires à des fins de diagnostic et de traitement.

Cet organisme devrait particulièrement porter son effort sur:
- le génie génétique des cellules procaryotes et eucaryotes, notamment des cellules animales;
- les processus de fusion cellulaire et d'hybridation des cellules animales;
- l'ingénierie des processus et des systèmes;
- la production de bioréactifs d'analyse, de vaccins, d'anticorps monoclonaux et de produits cellulaires nouveaux à usage thérapeutique;
- la microbiologie médicale qu'il importe de développer sur des bases nouvelles.

INRA

L'INRA devrait veiller à renforcer considérablement son potentiel de biologie moléculaire au sens large, ceci couvrant particulièrement le génie génétique et la biologie moléculaire végétale.

Plus particulièrement l'INRA devrait:
- développer ses compétences en matière de microbiologie du sol et des relations plantes-microorganismes (fixation biologique de l'azote, mycorhization) avec l'aide des techniques modernes de la biologie;
- développer la biologie moléculaire végétale en concertation avec le CNRS: une première action sera un soutien rapide aux laboratoires implantés à Versailles;
- mettre en place le Centre de transfert INA-INRA dont la construction est prévue à Grignon avec le financement du Ministère de l'Agriculture et du Ministère de la Recherche et de l'Industrie;
- intégrer les biotechnologies (protoplastes, haploïdes, vitro méthodes, clonage de gènes,...) dans la stratégie de création variétale et de multiplication des espèces végétales;
- développer de nouvelles techniques de lutte biologique (biopesticides, sélection d'insectes, de nématodes et autres auxiliaires de la lutte biologique);
- faire évoluer les industries agro-alimentaires en y intégrant les concepts modernes de la biotechnologie (vin, lait, graines, métabolites);
- élaborer de nouveaux génotypes animaux par micromanipulation des œufs et embryons de mammifères et injection d'hybrides cellulaires. Améliorer les stratégies de sélection pour la production laitière en précisant les mécanismes de régulation des gènes concernés;
- développer un programme de vaccins vétérinaires, qui peut constituer une cible spécifique d'application du génie génétique, et des réactifs de diagnostics après obtention d'anticorps monoclonaux;
- développer l'axe de recherche en fermentation en mettant en œuvre les techniques de l'informatique et de la robotique;
- développer une politique de recyclage d'une partie de ses chercheurs vers les domaines précités.

Les trois organismes CNRS, INSERM, INRA établiront en concertation un programme d'équipement des groupes de recherche qui se reconvertissent en génie génétique. Cette reconversion entraîne, pour les laboratoires non engagés dans la biologie moléculaire, des dépenses d'équipement importantes. Les financements devront commencer en 1983.

Institut Pasteur

L'Institut Pasteur a joué un rôle moteur dans plusieurs secteurs des biotechnologies. Il doit continuer à recevoir des moyens accrus lui permettant de remplir ce rôle. La création d'un bâtiment des biotechnologies, largement financé sur fonds publics, va en ce sens. Plus particulièrement, l'Institut veillera à:
- afficher une politique claire concernant les priorités scientifiques et technologiques retenues pour le futur bâtiment des biotechnologies;
- poursuivre son action concernant l'immunologie avec le renforcement du bâtiment d'immunologie (ouvert en 1981) et de l'Hybridolab;
- poursuivre son action en faveur des recherches touchant au génie génétique et à la virologie moléculaire;
- faire un effort important en faveur de la microbiologie, y compris l'étude des microorganismes autres qu'*E. Coli* et présentant un intérêt appliqué (microbiologie industrielle et médicale, microbiologie des sols) notamment pour l'environnement (lutte biologique);
- soutenir la toxicologie génétique et entamer des recherches de biologie moléculaire végétale;
- développer l'infrastructure associée aux biotechnologies et comprenant: les cultures microbiennes, les banques de microorganismes, le soutien informatique aux activités de génie génétique et autres usages biotechnologiques;
- poursuivre l'effort entrepris pour le développement de ses enseignements, particulièrement en biotechnologie, microbiologie et immunologie.

CEA

Le CEA devrait poursuivre son effort dans les trois secteurs des biotechnologies où il est spécialisé:
- dans les molécules marquées (comme support des techniques biologiques en radioimmunologie, ainsi que dans le domaine de l'agro-alimentaire, du phytosanitaire et de la pharmacie);
- dans l'étude des phénomènes membranaires, notamment dans le domaine de la bioénergétique pour mettre en place un programme de développement des biotechnologies solaires;

- le CEA devrait également apporter son expérience en chimie et en génie chimique pour participer au développement du génie biochimique et des techniques correspondantes.

ORSTOM

L'Office devrait poursuivre son effort dans plusieurs axes où il a atteint une notoriété :
- la fixation de l'azote ;
- la lutte biologique avec l'emploi des virus entomopathogènes ;
- la bioconversion de substrats d'origine agricole par les champignons filamenteux : est à soutenir, l'implantation d'un laboratoire de fermentation et d'une installation-pilote de fermentation sur milieu solide à La Martinique.

L'Office devrait entreprendre également des études sur :
- la multiplication végétative *"in vitro"* des palmacées oléagineuses ;
- les potentialités des substances naturelles d'intérêt biologique isolées d'organismes végétaux ou animaux (Laboratoire de Phytopharmacologie de Cayenne).

GERDAT

Les projets du GERDAT peuvent être regroupés sous trois rubriques :
- biotechnologie végétale : collection vivante ; nouvelles méthodes de sélection (ceci devrait être coordonné avec l'ORSTOM) ;
- fermentation (cacao, huiles, pulpes de café) ;
- obtention de vaccins pour les élevages tropicaux.

2.2 Universités

Les universités peuvent et doivent jouer un rôle considérable dans le développement des recherches en biotechnologies : en renforçant le potentiel des centres dont elles diposent déjà, en étudiant la possibilité d'en créer de nouveaux et en fédérant des laboratoires sur un même site, partout où cela est possible et notamment dans les établissements de régions disposant d'un tissu bioindustriel important et où de grands projets sont en voie de réalisation.

Ces mesures, après concertation entre la Direction de la Recherche de l'Enseignement Supérieur et la Direction de la Politique Générale (DPG) du MRI, devraient être inscrites dans les budgets correspondants. Pour cela, la Direction de la Recherche doit identifier expressément les domaines dans lesquels elle souhaite participer à l'essor des biotechnologies et donc, en fait, pratiquer une stratégie de programmation analogue à celle qui est habituelle aux organismes de recherche.

Quelques pôles devraient être rapidement sélectionnés. Leur choix devrait tenir compte du potentiel de recherche des universités retenues ainsi que des projets régionaux dont la liste est donnée plus loin à l'occasion des propositions de programmes et de projets prioritaires.

La concertation recommandée ci-dessus devrait également s'étendre aux organismes de recherche qui disposent d'équipes associées dans les universités où l'on envisage de développer une action dans le domaine des biotechnologies, afin d'harmoniser les politiques et de conjuguer efforts et moyens sur les sites retenus.

Des associations avec l'industrie devraient être favorisées au maximum sur des bases contractuelles. La constitution de GIS devrait être encouragée.

Enfin, on ne saurait prôner le développement de la recherche dans les universités sans en exploiter le potentiel d'enseignement, et nous avons là une occasion de redire combien sera essentiel le rôle des universités dans la formation de spécialistes de recherche puis de main-d'œuvre appropriée, et combien le niveau des centres, groupes et équipes se consacrant aux biotechnologies sera garant du niveau de l'enseignement dispensé, par les enseignants statutaires comme par les chercheurs invités à participer à l'effort de formation.

2.3 Enseignement supérieur agricole : ENSA - ENV

Il est essentiel de permettre à toutes les capacités réunies dans ces écoles de s'exprimer pleinement au niveau de la recherche.

3. DIFFUSION DES CONNAISSANCES ET DES TECHNIQUES DANS LE TISSU INDUSTRIEL. RÉALISATION DE PROJETS

L'essor des biotechnologies concerne en premier lieu l'industrie du médicament, l'agronomie, les industries agro-alimentaires et à un moindre degré les industries de la chimie, des carburants de substitution et la protection de l'environnement.

Dans tous ces secteurs de l'activité industrielle, les responsables et les cadres des grandes entreprises sont conscients du problème. Les plus dynamiques et (ou) les plus concernés planifient déjà leurs recherches en y intégrant les biotechnologies nouvelles, tout en mesurant la difficulté d'une tâche qui ne saurait être menée à bien sans le concours de l'État, seul capable de prendre des mesures réglementaires appropriées et de mettre son propre dispositif de recherche au service des entreprises.

Pour que le transfert de connaissance entre les laboratoires de recherche du secteur public et les entreprises s'effectue dans les conditions optimales il est nécessaire d'inciter les industriels à renforcer considérablement leur propre potentiel de recherche. A cet égard les directions et organismes ministériels tels que la DESTI et l'ANVAR (MRI), le CODIS, la DIAA (MA) sont déjà engagés dans une politique de soutien financier qu'il faut amplifier et compléter par l'adoption de mesures d'incitations fiscales et de mesures réglementaires favorisant l'essor de la recherche bioindustrielle.

La DPG (MRI), la DES (MEN), la DGER (MA) prennent des dispositions pour concourir à l'effort de recherche et de formation, avec pour objectif d'aider la recherche industrielle.

Il faut veiller à l'exécution de ces mesures et à l'évaluation de leur impact, mais il faut aussi initier des projets et réunir les conditions de leur réussite :
- en constituant des GIP associant les organismes de recherche et les entreprises ;
- en constituant des GIE et en rendant les arbitrages qui s'imposent de manière à éviter des compétitions inutiles tout en préservant la stimulation et la liberté d'entreprise nécessaires. Il faut dans cet ordre d'idées créer des pôles privilégiés, fédérer des entreprises autour de projets précis, conjuguer GIP et GIE, et enfin associer chaque fois que cela est possible des PME-PMI à ces fédérations. C'est dans les secteurs du médicament et des bioréactifs que ces mesures s'imposent avec le plus d'urgence parce

que de nombreux projets sont déjà en cours de lancement. Par ailleurs, comme en agronomie et en agro-alimentaire, il faut continuer l'action d'incitation pour initier de nouveaux projets.

Les PME-PMI n'ont pas la possibilité d'entretenir ades équipes de recherche quantitativement et qualitativement suffisantes à l'essor des biotechnologies. On peut imaginer les associer à des GIP et à des GIE, il serait plus efficace de les connecter à des équipes de recherche du secteur public pour les faire bénéficier de transferts de connaissances et de technologies ainsi que d'une veille permanente des progrès qui s'accomplissent dans ces domaines.

Les banques de données joueront un rôle important dans le développement des biotechnologies. La Mission continuera avec la MIDIST et avec l'appui des grands organismes (Centre de documentation du CNRS, etc.) à ménager l'accès aux banques appropriées et à les créer si nécessaire.

4. INFORMATION SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE

La communication et l'accès à l'information scientifique et technique sont une des clés de l'innovation en biotechnologie.

Pour favoriser la circulation des informations des actions doivent être considérées à plusieurs niveaux :
- les responsables des administrations ministérielles et des organismes qui leur sont rattachés doivent disposer de documents faisant régulièrement le point du développement des biotechnologies au plan mondial et national, être informés des problèmes que rencontre la Mission et des mesures susceptibles de les résoudre. Certaines de ces mesures seront d'ordre réglementaire et politique et il importerait qu'un Comité National Interministériel soit rapidement constitué ;
- la Communauté scientifique doit également être informée de ce que l'on attend d'elle et convaincue de l'intérêt des stratégies proposées, au besoin après concertation des différentes parties concernées ;
- les revues scientifiques françaises ont un rôle à jouer dans cette information : les revues des Sociétés de Biochimie et de Microbiologie devraient s'ouvrir plus largement sur les publications liées aux biotechnologies et assurer un *"courrier"* à l'usage des Communautés correspondantes. La revue Biofutur pourrait devenir un organe de vulgarisation et un journal d'informations (brevets, nouvelles des industries...) ;
- la plupart des chercheurs, ingénieurs et techniciens du secteur industriel sont des lecteurs assidus des revues précitées, mais il faut également penser à l'information des responsables de ce secteur et notamment de ceux des PME et PMI qui ne disposent pas d'une équipe de recherche. Il faudrait faire diffuser des informations scientifiques et techniques via les bulletins professionnels et syndicaux et ouvrir un véritable bureau d'information dans la Mission des Biotechnologies. Pour ce qui concerne la formation des PMI une collaboration pourra être développée entre la Mission des Biotechnologies et le Centre d'Études des Techniques Avancées (CESTA).

Enfin, il importe de familiariser les responsables politiques et syndicaux, les parlementaires et l'opinion publique avec les biotechnologies, par le jeu de rencontres, de discussions destinées à fournir les informations nécessaires à la formation de leur opinion. Cette démarche permettrait sans doute d'obtenir un large consensus sur l'action engagée et pourrait éviter à terme les malentendus et conflits que l'on connaît à propos du nucléaire.

Le MRI favoriser par les moyens à sa disposition la tenue régulière d'ateliers de travail, de séminaires ou de colloques nationaux ou internationaux sur les biotechnologies de manière à rapprocher les secteurs industriels et universitaires. Dans ce cadre la Mission des Biotechnologies organise en association avec l'Institut Pasteur de Paris un colloque international sur les biotechnologies en 1983.

Les biotechnologies auront des répercussions importantes sur la vie de tous les jours, et si l'on souhaite instaurer un climat favorable à leur essor, il faut induire une prise de conscience individuelle et collective de leur intérêt.

Pour cela, il faut veiller à l'éducation des jeunes et entreprendre une révision des programmes de Sciences naturelles du second degré en prenant en considération la biologie cellulaire, ses aspects scientifiques, économiques, commerciaux et sociaux.

En fait, il faut préparer tous les citoyens à l'avènement d'une ère nouvelle et l'effort à entreprendre doit s'exercer dans les meilleurs délais.

5. MESURES RÉGLEMENTAIRES

Le développement des biotechnologies pose un certain nombre de problèmes de réglementation qui concernent les Pouvoirs publics. Leur recensement et leur analyse débouchent sur les recommandations suivantes : octroi de crédits d'impôt, de prêts bonifiés et mise en place de mesures fiscales pour ceux qui investissent dans les bioindustries (Recherche et Développement), ainsi éventuellement que des allocations semblables à celles accordées aux investissements d'exploration des ressources énergétiques fossiles.

Les programmes d'achat du Gouvernement ainsi que la fixation du prix de certains produits, dont les médicaments, peuvent être orientés de manière à promouvoir la croissance bioindustrielle et favoriser l'innovation en matière de produits dérivant des biotechnologies.

Des mesures appropriées en matière de brevets (souche-produit correspondant), de protection des obtentions végétales et animales doivent être étudiées dans les meilleurs délais pour favoriser l'expansion des initiatives dans ces domaines en protégeant les inventeurs.

On recommande enfin que le Comité d'Éthique antérieurement constitué sous l'égide de la DGRST soit transféré dans la Mission et continue de surveiller l'application des directives concernant les manipulations génétiques de virus, de bactéries et de cellules dans les secteurs public et industriel, et apporte des modifications à ces directives en fonction de progrès et observations enregistrés. Pour les IAA (Industries Agro-Alimentaires) il est important que soit enfin créé en France un organisme unique de contrôle et de conseil pour l'utilisation des ingrédients, additifs, procédés et fabrications, et produits finis tant sur le plan de la sécurité des consommateurs (hygiène, toxicité) que sur celui de la sécurité des personnels de fabrication. Cet organisme pourrait s'inspirer du FDA (Food and Drug Administration) américain.

L'utilisation probable de nouveaux microorganismes ou de microorganismes transformés, par l'industrie agro-alimentaire, peut poser des problèmes réglementaires et psychosociologiques qu'il ne faut pas négliger. Il conviendrait de revoir avec la Profession les *"codes d'usage"* en vigueur pour les adapter au besoin, aux évolutions prévisibles de la fabrication et de la

consommation. Il faut veiller aux conflits possibles opposant l'assurance du *"savoir"*, la crainte du *"faire"*, le désir ou l'appréhension de *"consommer"* et entamer très vite un dialogue entre les représentants de ces différents acteurs.

Le problème du prix des matières premières de base d'origine agricole pour la bioindustrie doit faire l'objet d'une concertation étroite entre le Ministère de la Recherche et de l'Industrie et le Ministère de l'Agriculture pour définir un compromis acceptable à la fois par les producteurs de maïs ou de mélasses et les industriels utilisateurs.

Ces différentes propositions illustrent l'importance qu'aura le Comité de Coordination (Interministériel) prévu dans la structure de pilotage.

La situation de monopole d'État, qui freine actuellement le passage au niveau industriel du savoir-faire disponible en France dans le domaine de la récupération des produits dérivés du sang, devrait être réexaminée de façon à trouver une solution qui satisfasse à la fois les exigences de l'éthique choisie par le législateur et celles de l'efficacité nationale au plan strictement industriel.

6. COOPÉRATIONS INTERNATIONALES

- **Avec les pays industrialisés**

Nos scientifiques doivent tirer le meilleur profit du développement des recherches au plan mondial et pour cela engager toutes les collaborations possibles sous l'égide de la Délégation aux Affaires Internationales du MRI et en liaison avec le Ministère des Relations Extérieures. Les coopérations en question constituent un moyen de faire jouer et de tirer bénéfice de la complémentarité des spécialisations de différents pays, et peuvent préparer les mentalités à de futures actions associatives en matière de Développement.

La Mission recommande l'élaboration d'un plan d'actions de coopération associant universitaires et industriels français à leurs partenaires étrangers.

Dans le domaine des coopérations, la constitution de banques de données et de collections vivantes devrait être envisagée au niveau européen, par des associations bi et multilatérales ou communautaires, à condition que la France fasse un effort préalable dans ces domaines pour ne pas se trouver en position de faiblesse.

- **Avec les pays en voie de développement**

Les biotechnologies offrent aux PVD une opportunité unique d'exploiter des ressources naturelles renouvelables encore abandonnées aux lois de recyclage de la biosphère. On recommande la création d'une structure de biotechnologies des PVD dont les activités s'organiseraient autour des possibilités et des exemples qu'offre la nature de ces pays et qui furent parfois source d'inspiration et de progrès pour le seul bénéfice des pays industrialisés. La structure ne représenterait donc pas une œuvre d'assistance mais au contraire une œuvre commune bénéficiaire aux deux parties.

La structure retenue après une étude de quelques mois pourrait être commune aux Ministères de la Recherche et de l'Industrie, de l'Éducation Nationale et de la Coopération, par le jeu d'un Contrat-cadre impliquant un investissement de 10 MF pour les 3 années à venir.

III - PLANIFICATION DU PROGRAMME

Le programme mobilisateur *"essor des biotechnologies"* est un programme à long terme qui doit s'étendre sur une période de 10 ans. Ce programme vise à doter l'industrie biologique française d'un potentiel scientifique et technologique susceptible de lui assurer une place significative sur le plan mondial. A l'horizon 1990 notre industrie devrait représenter au moins 10 % du chiffre d'affaires mondial des bioindustries.

Il importe de bien distinguer les objectifs du programme et les stratégies possibles pour atteindre ces derniers, étant bien entendu que les objectifs et les stratégies doivent faire l'objet de réévaluations périodiques (tous les 2 ans de préférence).

1. LES OBJECTIFS

Les objectifs prioritaires se définissent à la fois en termes de procédés et de produits.

1.1 Procédés et voies d'approche

L'accent sera mis sur le développement des procédés, méthodes et voies d'approche suivants dans les organismes de recherche, les universités et l'industrie :
- génie génétique (appliqué à l'ensemble des microorganismes et des cellules animales et végétales) et microbiologie (appliquée plus particulièrement aux souches d'intérêt industriel) ;
- fusion cellulaire (appliquée aux cellules animales et végétales) ;
- enzymes, génie enzymatique (développement des procédés de catalyse biologique, bioconversions, régénération de cofacteurs) ;
- fermentation : culture des microorganismes, des cellules animales et végétales. Extraction, purification ;
- instrumentation, optimisation et automatisation. Ingénierie des procédés ;
- collection de souches, banques de données et autres soutiens logistiques aux biotechnologies (mise en place d'équipements informatiques, etc.).

1.2 Les produits

Le choix des produits cibles issus des biotechnologies tient compte de plusieurs facteurs : la concurrence existant sur le marché mondial, la reconquête du marché national lorsque celle-ci s'avère nécessaire, le souci de maintenir et de conforter les positions acquises, la volonté d'être présent sur les créneaux économiquement prometteurs.

L'accent sera mis sur la mise au point par voie biologique de gammes de produits dans les domaines suivants :

- **Médicaments humains et vétérinaires :**
- antibiotiques de nouvelle génération ;
- hormones et produits du métabolisme cellulaire animal ;
- dérivés de l'immunologie : interférons, vaccins ;
- dérivés du sang ;
- produits pour la nutrition thérapeutique.

- **Réactifs.**

• **Produits agricoles :**
(action conduite en liaison avec la Mission Agro-alimentaire) :
- semences ;
- biopesticides ;
- biofertilisants ;
- arômes et additifs alimentaires exogènes et endogènes ;
- souches nouvelles ou améliorées utilisables dans l'industrie des fermentations traditionnelles (lait, fromage, boissons fermentées, alcools de bouche) ;
- acides aminés ;
- dérivés de l'amidon ;
- enzymes.

• **Matières premières, chimie, composés énergétiques :**
- intermédiaires de la chimie de base et de la chimie fine obtenus par voie enzymatique ;
- parfums et cosmétiques ;
- sels métalliques obtenus par les techniques de lixiviation ;
- composés énergétiques (en liaison avec l'Agence Française pour la Maîtrise de l'Énergie).

• **Biodégradants et antipolluants :**
(en liaison avec le Ministère de l'Environnement).

2. LA MISE EN PLACE DES MESURES D'INTERVENTION

2.1 La stratégie d'ensemble

Le tableau 1 met en regard les axes majeurs des biotechnologies avec leurs domaines d'application. Nous avons fait figurer dans ce tableau croisé les entreprises à capitaux français majoritaires (plus Roussel-Uclaf), existantes ou en cours de création **disposant d'équipes de recherche dans les domaines concernés.**

A titre de comparaison, ce tableau tracé pour les États-Unis verrait toutes ses cases remplies, avec dans chacune de 20 à 60 sociétés, dans le cas du Japon la situation serait analogue avec un nombre de sociétés un peu inférieur.

Pour notre pays la situation apparaît donc nettement moins favorable. Les entreprises françaises sont pratiquement absentes dans un certain nombre de domaines prioritaires. Un élément réconfortant est apporté par la recherche publique où (tableau 2) la situation est meilleure, nous disposons d'équipes dans presque tous les secteurs même si elles n'ont pas toujours la taille critique nécessaire. Si on veut que le transfert de connaissance s'effectue avec le secteur industriel, il faut que celui-ci dispose d'équipes scientifiques minimales, d'où la nécessité d'une action urgente en faveur de la recherche industrielle.

Nous avons indiqué sur le tableau 1 les entreprises ayant demandé le soutien du MRI soit pour développer des programmes de recherches biotechnologiques, soit pour créer des filiales dans les domaines les plus prometteurs de la bioindustrie. Nous proposons dans l'immédiat d'aider au maximum et rapidement les projets qui sont en cours d'expertise.

Comme on peut le constater sur le tableau 1 cette action n'est pas suffisante à elle seule pour permettre à la recherche industrielle française d'être présente sur les créneaux retenus. Certains domaines comme le génie enzymatique risquent d'être totalement oubliés. Pour mener cette action nous proposons que soient utilisés les moyens des grandes sociétés nationales déjà engagées dans la bioindustrie : SNEA et Rhône-Poulenc. L'incitation des Pouvoirs publics vis-à-vis de ces sociétés peut prendre diverses formes : association d'entreprises et de laboratoires universitaires ou de grands organismes sur des thèmes de recherches précis, création de pôles d'actions concertées régionaux, association d'entreprises avec des partenaires étrangers disposant d'un savoir-faire de qualité. Pour être efficace cette action doit être menée en étroite collaboration entre le Ministère de la Recherche et de l'Industrie et le Ministère de l'Agriculture.

Les engagements de programme tiendront compte de la spécificité des secteurs d'activité et de la taille des opérateurs scientifiques et industriels concernés par les biotechnologies :
- **en ce qui concerne les secteurs d'activité,** des investissements importants en recherche de base doivent être effectués dans les plus courts délais pour les applications pharmaceutiques, médicales, l'obtention des composés intermédiaires de chimie fine et l'agronomie ;
- **pour les grandes entreprises et les grands organismes de recherche** encore peu concernés par les biotechnologies, ces dernières représentent un ensemble de techniques et de procédés qui déboucheront à moyen ou long terme sur des applications mal connues à l'heure actuelle. Le programme mobilisateur devra aider à la mise en place rapide de cet outil de travail. **Par contre les petites et moyennes entreprises,** à l'exception des sociétés de service en génie génétique, devront être soutenues sur la base d'actions très orientées vers des produits ou des procédés définis et accessibles, correspondant à une demande précise du marché.

Pour ces différentes raisons une part importante du budget de l'ensemble du programme mobilisateur devra être mise en place dans les trois premières années de son lancement.

Tableau 1 : Recherches industrielles
Trois pôles de développement: Rhône-Poulenc, SNEA (dont Sanofi), Roussel-Uclaf

	Médicaments (dont antibiotiques, dérivés de l'immunologie, hormones)	**Réactifs** (dont anticorps monoclonaux et réactifs enzymatiques)	**Produits agricoles et alimentaires** (dont semences, aliments pour l'homme et l'animal, biopesticides)	**Matières premières, chimie, composés énergétiques**	**Biodégradation et anti-polluants**
Génie génétique, Microbiologie	G3 * Transgène * Génética * Roussel-Uclaf * Pharmuka	* Intergène	* Agrigène (Transgène) * Roussel-Uclaf * SNEA * BSN		
Fusion cellulaire	Rhône-Poulenc	* Immunotech * Hybridolab (I. Pasteur) * Clonetech	Clause * SNEA Limagrain		
Enzymes, Génie enzymatique	Rhône-Poulenc	Biotechnika Biosys	Roquette		
Fermentation, Cultures cellulaires	* Roussel-Uclaf Rhône-Poulenc * Sanofi Mérieux Synthé-Labo		Lafarge-Coppée Bel, Bongrain, Sodima * Rhône-Poulenc * Protex Pernod-Ricard Air Liquide	EMC Rhône-Poulenc	
Instrumentation, Ingénierie des procédés, Extraction, Purification	Rhône-Poulenc Biolafitte	Biosys	Biolafitte Nordon Setric Technip (IFP) Speichim BSN		Degrémont (Lyonnaise des Eaux) Compagnie Générale des Eaux
Collections de souches, Banques de données	Institut Pasteur		* Muséum		

* Dossiers en cours d'instruction au MRI.

Tableau 2 : Recherches de base - Grands organismes et Universités
Pôles de développement : Institut Pasteur, INRA, INSERM, CNRS, Universités

	Médicaments	Réactifs	Produits agricoles	Matières premières, chimie, composés énergétiques	Biodégradation et anti-polluants
Génie génétique et microbiologie, Métabolisme et régulation cellulaire	CNRS INRA Institut Pasteur INSERM	INSERM Universités Institut Pasteur	INRA (Versailles) INA ENV	CEA	
Fusion cellulaire	Institut Pasteur INSERM Universités	INSERM Universités Institut Pasteur	INRA Universités		
Enzymes, Génie enzymatique et bioréacteurs	Institut Pasteur Universités CNRS	Universités	Universités INRA ENV	Universités IFP INRA	Universités CNEXO INRA
Fermentation et culture de cellules	Institut Pasteur Universités	Universités CNRS INSERM	Universités INRA ORSTOM-IRCHA	Universités IFP CNRS	
Instrumentation, Ingénierie, des procédés, Extraction, Purification		Universités	Universités IFP IRCHA	Universités CNRS IFP CEA	Universités
Soutiens logistiques, Collections de souches, Banques de données	Institut Pasteur Universités CNRS	Universités CNRS	INRA Muséum		

2.2 Programme d'intervention pour les trois prochaines années

1982 voit la mise en place d'actions qui poursuivent et multiplient par quatre le trop modeste effort consenti en 1981, et le soutien financier de projets proposés par des entreprises s'engageant dans les biotechnologies.

Par ailleurs un effort de coordination des projets et programmes, inédit à ce jour, a été entrepris et aboutit à une planification effective quoique souple de l'essor des biotechnologies pour les 3 années à venir.

- **Programme financé uniquement par la DESTI**

Les actions concertées de l'ex-DGRST, dans leur conception originelle, ont eu plusieurs avantages :
- le caractère interdisciplinaire bénéfique ;
- incitation et développement des nouveaux axes de recherche (la biologie moléculaire et l'immunologie en sont deux exemples) ;
- l'établissement de liens entre chercheurs publics et ceux du monde industriel.

Au fil des ans, dans certains domaines, une certaine dégradation s'est produite, due :
- à la pérennisation d'actions qui auraient dû être prises en charge par les organismes ;
- à l'attribution de contrats sans stratégie scientifique définie à des équipes dont l'activité de recherche était fonction des appels d'offres.

Par ailleurs, la définition même des biotechnologies (domaine d'application multidisciplinaire et non pas discipline scientifique en soi) devrait dispenser d'Actions Concertées relatives à la biologie moléculaire et cellulaire de base. Ces actions, conduites jusqu'à présent par la *"Mission"* des Biotechnologies devraient être transférées au secteur *"Sciences de la vie-santé"* de la Mission Scientifique et Technique.

Il est proposé de remplacer ces actions concertées par des actions ponctuelles associant laboratoires publics et industriels ayant un but précis, d'une durée suffisante pour permettre la réorientation éventuelle de certaines équipes en accord avec les organismes de tutelle. Sous l'autorité de la Mission des Biotechnologies, un programme est défini, un responsable est désigné qui choisit ses partenaires, partage les tâches et fixe l'échéancier. Le suivi serait assuré par un comité réduit (2 à 3 personnes) ne participant pas au projet lui-même.

En outre seront établis des contrats-programmes destinés à :
- soutenir des projets de recherche importants et spécifiques dans le secteur industriel ;
- soutenir des laboratoires publics dont l'activité finalisée n'a pas le soutien suffisant des organismes (par exemple : développement d'un Centre d'Amélioration des Plantes à Versailles) ;
- aider l'installation et le développement de jeunes équipes, dans des domaines bien définis.

Enfin seront poursuivies des actions d'incitation à la spécialisation et à la mobilité de chercheurs, ingénieurs et techniciens.

Le système d'allocations institué en 1982 devrait être pour cela poursuivi dans les trois années à venir.

Dans le cadre de la formation accélérée de chercheurs et techniciens et de reconversions méthodologiques, il faudrait poursuivre l'incitation et l'aide à la constitution d'ateliers et à la tenue de colloques et conférences spécialisés.

• Projets soutenus conjointement par la DESTI, l'ANVAR, et le cas échéant par le CODIS

Depuis deux à trois ans et surtout depuis que s'est affirmée la volonté gouvernementale de favoriser l'essor des biotechnologies, quelques projets d'envergure ont vu le jour et d'autres sont en gestation. Certains projets, trop limités par manque de moyens, doivent être confortés et développés. Tous répondent aux priorités énoncées plus haut, sans évidemment en couvrir la totalité. Néanmoins, les projets en question représentent une bonne base de départ et devraient être soutenus par tous les moyens disponibles. Leur développement aura certainement un effet d'entraînement.

On regroupera les projets sous les rubriques déjà utilisées de Procédés et de Produits, et chacun sera présenté sous forme d'une fiche technique aussi circonstanciée que possible et figurant en annexe de ce Programme (diffusion restreinte).

Nombre de projets ainsi conçu concernent la Province et permettent d'esquisser la création de Pôles régionaux spécialisés dans tel ou tel domaine d'application. Il serait souhaitable de constituer dans ces Pôles des GIS aussi bien que des GIE autour du grand projet adopté, et de construire ainsi un véritable tissu de compétences et de coopérations entre organismes de recherche, universités et entreprises.

Les grandes entreprises nationales concernées par les biotechnologies (RP Chimie-Santé, Agronomie, SNEA et Sanofi) devraient jouer un rôle moteur, de même d'ailleurs que des entreprises telles que Roussel-Uclaf, Biomérieux, IPP, Bel, BSN-Gervais Danone, Pernod-Ricard, et autres grandes entreprises.

La constitution de GIE permettrait de concentrer des moyens, de les coordonner, et d'associer des PME à l'effort et aux retombées de la recherche.

Toutes les entreprises concernées par les biotechnologies devraient être, sous quelque forme que ce soit, associés aux projets qui visent le développement des procédés, et disposer localement de spécialistes travaillant à l'étude de l'application des procédés à leurs problèmes. C'est ainsi que les industries de l'agronomie et de l'agroalimentaire devraient pouvoir obtenir que des recherches en génie génétique soient conduites sur les souches qui sont à la base de leurs produits.

Ainsi, le lancement ou le développement des projets ci-dessous devrait rapidement être accompagné de mesures fédératives, inspirées par la Structure de pilotage, arbitrées et évaluées par cette dernière. Il importe en particulier que les centres travaillant aux procédés soient ouverts à des clients potentiels qui y apportent une contribution appropriée et en retirent les avantages escomptés.

2.3 Priorités à satisfaire en première urgence

Ces priorités s'expriment à la fois en termes de techniques et de produits par référence aux lignes et colonnes des tableaux 1 et 2. Chacune d'entre elles fait l'objet d'une fiche technique détaillée.

• Procédés et voies d'approche

Génie Génétique

Il s'agit de faciliter l'acquisition par les laboratoires publics et privés des méthodes du génie génétique permettant de modifier et d'améliorer les caractéristiques des souches de microorganismes et de cellules animales ou végétales.

Une attention particulière sera apportée au génie génétique végétal.

Microbiologie

L'objectif recherché est le renouveau d'une discipline scientifique partiellement éteinte en France et qui constitue le fondement de la majeure partie des Biotechnologies. Cette action vise essentiellement à la formation de spécialistes compétents pour la recherche de base et la recherche industrielle.

Cette action doit s'appuyer sur plusieurs pôles : le CNRS, l'INRA, les Universités, l'Institut Pasteur et l'INA.

Fermentations

Le nombre de chercheurs consacrant leur activité aux études sur les fermentations est très faible, tant dans le secteur public qu'industriel. Il s'agit de conforter les équipes existantes, d'en soutenir de nouvelles et d'établir un programme coordonné avec les industriels.

Collections de souches, banques de données

Des services généraux doivent être implantés sur le territoire national pour aider les équipes de recherches : collections de microorganismes et de cellules, banques de données, moyens informatiques, etc.

• Produits

Les antibiotiques

L'objectif recherché est de donner à notre pays une place honorable dans le domaine des antibiotiques en donnant à notre industrie les moyens scientifiques et techniques de rattraper son retard dans la production d'antibiotiques de nouvelle génération à haute valeur ajoutée. Il s'agit d'un investissement à moyen et long terme qui se justifie dans la mesure où les antibiotiques sont des produits à usages multiples dont le marché est en permanent renouvellement.

Compte tenu des coûts élevés de recherche et de développement et de son caractère très appliqué, cette action devrait s'appuyer sur les pôles industriels.

Au niveau de la recherche publique, il conviendra de mobiliser toutes les équipes des grands organismes et des universités travaillant sur les souches de microorganismes productrices d'antibiotiques.

Cette action constitue le volet recherche d'une opération de politique industrielle ambitieuse conduite en étroite liaison entre le Ministère de la Santé et le Ministère de la Recherche et de l'Industrie.

Les dérivés de l'immunologie

Il s'agit d'un domaine en pleine expansion dans lequel nous disposons d'équipes de haut niveau et qu'il convient de conforter afin d'assurer dans les meilleures conditions possibles à la fois notre avance scientifique et le transfert de connaissance à l'industrie pharmaceutique.

Deux types de produits sont concernés :
- **les vaccins humains et vétérinaires** : les recombinaisons génétiques sont appelées à améliorer la qualité des vaccins viraux et bactériens et à jouer un rôle déterminant dans la conception de nouveaux vaccins ;
- **les molécules nouvelles issues des recherches en immunologie** : les interférons sont des exemples de ces médicaments potentiels qui peuvent constituer une évolution majeure en thérapeutique. Une attention particulière sera apportée aux projets de recherche sur la préparation et l'expérimentation des interférons, en liaison avec le Ministère de la Santé.

Les bioréactifs

Les bioréactifs visent essentiellement le diagnostic dont ils constituent une des matières premières. Ils impliquent aujourd'hui l'utilisation des biotechnologies les plus récentes. En France, environ 6 000 laboratoires d'analyse utilisent ces réactifs sous une multitude de présentations; le marché national, de l'ordre de 1,3 milliard de francs, n'implique que 38 % de production française et seulement 4 % pour le matériel. Il importe donc d'initier une reconquête du marché intérieur, en s'appuyant sur des producteurs tels que Biomérieux et Pasteur, ainsi que sur des PME-PMI, voire sur des équipes de recherche du secteur public.

Les dérivés du sang humain

Dans la mesure où à plus ou moins long terme le génie génétique permettrait la préparation de composés du plasma d'intérêt médical on éviterait le recours à l'emploi du sang humain. En effet, si le sang placentaire, qui ne pose aucun problème d'éthique, permet de produire de l'albumine et certaines immunoglobulines dans de bonnes conditions, il est nécessaire de recourir au plasma sanguin pour obtenir, en plus de l'albumine, toute la gamme des agents thérapeutiques issus du tissu sanguin : facteurs de la coagulation, immunoglobulines de tout type, protéines rares.

En France, les Centres de transfusion sanguine ont le monopole de la production des dérivés sanguins à partir de prélèvements effectués sur des donneurs bénévoles. Cette situation ne devrait pas être un obstacle majeur à une meilleure valorisation du sang recueilli si une formule d'accord, à trouver par les Pouvoirs publics, permettait aux Centres Nationaux de bénéficier du savoir-faire de pointe disponible actuellement dans l'industrie privée.

L'amélioration des plantes

Les perspectives actuelles en matière d'amélioration des plantes impliquent un effort particulier en biologie moléculaire et cellulaire végétale suivant 3 axes principaux :
- recherches sur la structure et le fonctionnement du génome végétal ;
- analyse des interactions entre les microorganismes et les plantes à l'échelle moléculaire et cellulaire ;
- mise au point de vecteurs pour le génie génétique chez les végétaux, avec amélioration des vecteurs existants et utilisation de vecteurs originaux.

Cette action doit s'appuyer sur un ensemble d'équipes déjà constituées et qu'il convient de renforcer et de fédérer chaque fois que cela est possible dans chaque axe considéré.

Ce programme devrait être élaboré en détail avec la Mission Agro-alimentaire.

Enzymes et métabolites utilisables dans l'industrie

Si de nombreux chercheurs s'intéressent à l'enzymologie, bien rares sont ceux dont l'activité de recherche a eu une finalité biotechnologique. Or de nombreux travaux fondamentaux sont indispensables à l'essor de l'utilisation des enzymes.

En dehors de la production et de la purification, les chimistes et les biochimistes devraient s'associer pour développer une voie prometteuse concernant les modifications des enzymes par voie chimique ou biochimique afin d'assurer l'augmentation de leur résistance à leur dénaturation. Enfin l'étude de leur mise en œuvre est à poursuivre.

Cette action doit s'appuyer sur le CNRS (Secteur des Sciences de la vie, Secteur chimie) et les universités.

Des actions ponctuelles sur les voies de synthèse, de production et de purification de métabolites microbiens variés sont à entreprendre.

Notre industrie doit être associée le plus possible à ces actions afin de lui donner les moyens techniques d'envisager à terme d'intervenir sur un marché dont nous sommes pour l'instant presque totalement absents.

- **Exemples d'actions concrètes**

A titre d'illustration on trouvera ci-après quelques exemples non limitatifs d'actions engagées, soit dans les universités et les organismes de recherche, soit dans l'industrie, soit encore sous forme de coopération contractuelle.

Génie génétique :

- production de l'hormone de croissance humaine dans les cellules eucaryotes (Sanofi, IPP, IPF);
- expression de l'antigène de l'hépatite B dans les cellules eucaryotes (Mérieux, IPP, IPF, G3).

Microbiologie industrielle (applications énergétiques, agricoles et alimentaires) :

- fixation de l'azote (SNEA, EMC, RP, Air Liquide, INRA, IPF, Université Paris VII, Université de Marseille);
- cellulolyse bactérienne (IPF, RP, Solvay);
- lutte biologique : production de la toxine de Bacillus Thuringensis (IPF, Biochem);
- traitement d'effluents à l'aide de l'hémoglobine bovine réticulée (Compagnie Générale des Eaux, Université de Technologie de Compiègne).

Réactifs biologiques :

- préparation d'anticorps monoclonaux et développement des techniques d'immunopurification (Immunotech, INSERM, CNRS, Institut Pasteur).

Antibiotiques :

- préparation de 7 ACA et de dérivés de la streptomycine (Roussel-Uclaf).

Interféron γ *:*

(Transgène, Institut Curie, Roussel-Uclaf).

Bioconversions :

- préparation de stéroïdes (Roussel-Uclaf, Universités).

Cette liste ne peut être exhaustive dans la mesure où il est nécessaire d'assurer la confidentialité de certains projets concrets, parfois avancés, ayant pour objet des produits bien précis dont la divulgation porterait préjudice à la stratégie commerciale des entreprises.

A titre indicatif, la Mission des Biotechnologies a été saisie pour la seule année 1982 de 14 projets à caractère industriel représentant un montant d'aide demandée de plus de 200 millions de francs. Les dirigeants d'entreprises, notamment dans le secteur des semences et de l'agro-alimentaire, prennent conscience de la nécessité de lancer des programmes de recherches et il est vraisemblable que des demandes nouvelles seront formulées en 1983. D'autre part les PME et PMI des secteurs précités, du médicament et des bioréactifs manifestent un intérêt croissant qui laisse présager de leur part des demandes d'aide sous des formes diverses, en premier lieu en matière d'information, de conseil et de mise en contact avec les organismes et équipes de recherche du secteur public.

En conclusion, l'engagement de programme qui va suivre s'efforce d'évaluer les besoins financiers pour les trois années à venir en fonction des projets engagés et prévus, étant entendu que ces projets seront évalués et jugés en conséquence.

2.4 Pôles régionaux

Bien que la région parisienne présente une forte concentration d'équipes, des pôles régionaux sont à considérer pour la quantité et la qualité de leur recherche, ainsi que pour la spécialisation qui se fait jour dans chacun d'eux.

Le tableau 3 désigne les pôles en question, leur spécialisation respective en recherche publique ainsi que les projets engagés ou envisagés. Quand ces derniers n'existent pas encore (Auvergne, Bretagne), il serait important de les susciter, à condition d'utiliser ou de créer le tissu industriel approprié, ou encore de susciter la création de centres de transfert ou de sociétés animées par des chercheurs.

Un certain nombre de régions (Auvergne, Bretagne, Normandie, Aquitaine, Centre et Pays de Loire) n'ont pas été considérées. S'il existe en effet en leur sein quelques équipes susceptibles de contribuer à l'essor des biotechnologies, leur nombre et leurs effectifs sont modestes. Et par ailleurs, il n'existe pas dans ces régions de projets concernant les industriels.

Ceci ne préjuge en rien de l'attitude que devraient avoir les Pouvoirs publics vis-à-vis d'initiatives futures de la part des régions précitées. Les Pouvoirs publics devraient être très ouverts à toute initiative éventuelle de leur part.

Tableau 3

Régions	**Recherche publique** (points forts)	**Projets associant la recherche publique et l'industrie**
Alsace (Strasbourg)	Biochimie - Génétique - Génie génétique - Biologie moléculaire végétale	Transgène : société de génie génétique Filiale projetée : Agrigène Projet : Centre de biologie moléculaire végétale (CNRS)
Bourgogne (Dijon)	Fermentations - Microbiologie - Cellules animales	Un GIS est en cours d'élaboration
Languedoc-Roussillon (Montpellier)	Biochimie - Génétique - Fermentation	GIS à l'étude ; jeune équipe en formation Laboratoires de bioréactifs (dont Biotechnica)
Lorraine (Nancy)	Microbiologie - Génie chimique orienté vers les biotechnologies	GIS industries agro-alimentaires
Midi-Pyrénées (Toulouse)	Biochimie - Microbiologie - Génétique - Électrochimie - Génie enzymatique - Fermentation - Automatisme	GIS Microbiologie Centre de transfert
Picardie (Compiègne)	Génie enzymatique - Fermentation	Centre de transfert
Provence Côte-d'Azur (Marseille-Nice)	Microbiologie - Biochimie - Immunologie	Immunotech
Rhône-Alpes (Lyon)	Biochimie - Microbiologie - Génétique	Intergène avec Fondation Mérieux GIS et GIE avec Université Claude Bernard ENS Saint-Cloud

3. ENGAGEMENT DU PROGRAMME

Le programme destiné à favoriser l'essor des biotechnologies et l'avènement des bioindustries a été amorcé au début de 1982 sur les plans de la formation post-universitaire de spécialistes, de la mobilité de ces derniers, d'actions d'incitation à l'étude de stratégies nouvelles de recherche et d'exploitation des cellules, à la coopération entre les secteurs public et industriel, et enfin du soutien financier de projets de recherche, d'innovation et de valorisation.

Le niveau de l'effort ainsi consenti est deux fois supérieur à l'effort antérieur nettement insuffisant, mais il exige d'être amplifié et coordonné avec celui des autres ministères concernés par les applications industrielles des biotechnologies, essentiellement entre le Ministère de la Recherche et de l'Industrie et le Ministère de l'Agriculture.

DESTI et ANVAR

L'effort demandé au Ministère de la Recherche et de l'Industrie est le plus important, ce qui est justifié par le fait que les biotechnologies sont encore largement au stade du prédéveloppement. Cet effort doit répondre à l'appel qu'exercent les biotechnologies vis-à-vis des industries qui les utilisent.

En tenant compte des projets engagés et ébauchés énumérés dans ce document l'engagement du MRI pour

les trois prochaines années devrait représenter un montant global de 690 millions de francs (en francs 1982) grands organismes non compris, se répartissant entre le fonds d'intervention du MRI géré par la DESTI et l'Aide à l'Innovation gérée par l'ANVAR.

Cet engagement doit correspondre pour une large part à des contrats-programmes qui peuvent être lancés dès 1983 pour une durée de 3 ans. Il importe donc de prévoir au moins 30 % de ce budget dès 1983 en autorisations de programme.

La participation proposée pour le MRI à l'effort national de développement des biotechnologies est présentée dans le tableau 4.

Ce budget constitue une base raisonnable et sans doute suffisante pour obtenir l'essor souhaité, dans la mesure où les grands organismes de recherche consacreront à leur tour des budgets appropriés.

Tableau 4

Autorisations de programme (en MF 1982)	**1983**	**1984**	**1985**
DESTI	130	130	130
ANVAR	100	100	100
Total	230	230	230

Grands organismes de recherche

Nous avons essayé, à partir des indications fournies par les grands organismes, de chiffrer leur activité dans le domaine des biotechnologies. Pour ce faire, nous nous sommes basés sur le nombre de chercheurs de l'organisme effectivement engagés dans les biotechnologies. Nous avons en outre considéré que 20 % du potentiel des sciences biologiques fondamentales, dans chacun d'entre eux, constituait un réservoir de recherche indispensable à l'essor des biotechnologies. Selon cette estimation, le CEA consacrerait 1,4 % de son budget global aux biotechnologies au sens large ; le CNRS : 6 % ; l'INRA : [illegible]9 % ; l'INSERM : 11 % et l'Institut Pasteur de Paris : 31 %.

Ces chiffres doivent être pris avec une certaine prudence, mais représentent une première base. Les lacunes concernant les budgets de l'ORSTOM et du GERDAT dont le rôle souhaité est essentiel devraient être rapidement comblées.

Nous recommandons une augmentation substantielle des crédits actuels, particulièrement en ce qui concerne le CNRS et, à un moindre degré, l'INSERM et l'Institut Pasteur. Une augmentation globale de 17,8 % par an devrait être modulée entre les organismes selon les priorités du programme.

Direction de la Recherche du Ministère de l'Éducation Nationale

Le projet de budget 1983 prévoit 1 MF pour les équipements, 3 MF d'actions incitatives ainsi que la création de 14 postes d'ingénieurs et de 18 postes de techniciens (2 B ou 3 B).

Direction Générale de l'Enseignement et de la Recherche du Ministère de l'Agriculture

Les moyens de fonctionnement envisagés sont de 0,5 MF en 1983, 0,8 MF en 1984 et 1 MF en 1985.

Des investissements sont prévus pour le Centre de Grignon (16 MF du Ministère de la Recherche et de l'Industrie et 30 MF du Ministère de l'Agriculture), pour le Centre de Montpellier (0,75 MF du MRI et 0,25 MF du FIAT).

Le projet d'Institut d'Immunologie d'Alfort est à l'étude (investissement de 5,2 MF).

CONCLUSIONS

Le Programme établi implique à la fois l'intervention des différents acteurs concernés et le rôle de l'État dans la coordination de leurs activités. Les différentes mesures recommandées devraient constituer un engagement formel de l'État en tant que maître d'œuvre de l'essor des biotechnologies, garantissant une action soutenue pour les trois années à venir et sans aucun doute au delà.

On peut espérer que ce Programme exercera une influence majeure sur le climat susceptible de favoriser l'essor des biotechnologies et notamment sur le climat des investissements en recherche industrielle.

L'effort financier qui est demandé n'est ni négligeable compte tenu des objectifs visés, ni extravagant quand on le compare à celui des autres nations industrielles. L'effort de volonté et d'adaptation demandé aux acteurs est un corollaire du précédent et c'est la conjonction des deux qui décidera de la réussite.

Enfin, le Programme vise à ne pas confondre ou opposer la recherche cognitive et les biotechnologies, mais au contraire à privilégier la première et donc à cultiver l'imprévisible, ce don suprême et bénéfique de la recherche désintéressée, en veillant à ce que tout soit mis en œuvre pour que les connaissances qui en résultent soient traitées comme des *"faits stratégiques"* valorisés en conséquence. C'est dans la mise en pratique judicieuse, dichotomiques, de ces termes-clés, que repose désormais l'essor des biotechnologies.

■

ANNEXE

Fiches techniques relatives aux projets

Fiche nº 1 : Soutiens logistiques aux biotechnologies.

Fiche nº 2 : Microbiologie.

Fiche nº 3 : Développement de l'axe de recherche en fermentation.

Fiche nº 4 : Enzymologie et génie enzymatique.

Fiche nº 5 : Génie génétique.

Fiche nº 6 : Les techniques et procédés en vue de l'amélioration des plantes.

Fiche nº 7 : Vaccins, bioréactifs et produits immunologiques.

Fiche nº 8 : Nouvelles générations d'antibiotiques.

FICHE N° 1 : SOUTIENS LOGISTIQUES AUX BIOTECHNOLOGIES

Objectifs

Favoriser l'implantation ou l'accès sur le territoire national aux banques de microorganismes, banques de données, et moyens logistiques lourds (moyens informatiques, gros appareils pour les analyses et les synthèses d'acides nucléiques et de protéines).

Modalités

Interventions du MRI dans de nombreuses actions déjà en route ou à démarrer à l'échelle nationale et internationale.

Acteurs et financement envisagé (en millions de Francs pour 3 ans)

- Banque de microorganismes	(4 MF)	Institut Pasteur et MRI (DESTI)
- Banque de cellules	(2 MF)	Institut Pasteur et MRI (DESTI)
- Catalogue informatique pour cellules et hybridomes	(2 MF)	
- Banque de *"champignons"*	(3 MF)	Muséum et MRI (DESTI)
- Banque de données pour les séquences d'acides nucléiques. Aide au développement des services associés à la banque et soutien aux centres de calcul existants	(4 MF)	MRI (DESTI et MIDIST), Universités, Laboratoire européen (EMBL), Institut Pasteur, Organismes
- Recherches en traitement d'images et en programmation liées à l'analyse des séquences d'acides nucléiques	(2 MF)	Organismes, Universités, ADI, MRI
- Gros appareils (hors informatique) pour l'analyse et la synthèse des acides nucléiques et des protéines	(5 MF)	Organismes, Universités, MRI
- Action de formation pour les utilisateurs	(2 MF)	
- Conservation des génomes végétaux		Avec la Mission Agro-alimentaire
Total du financement envisagé pour le MRI	24 MF (sur 3 ans, soit 8 MF/an)	

FICHE N° 2: MICROBIOLOGIE

Objectifs

Favoriser le développement d'une discipline scientifique partiellement éteinte en France, qui constitue le fondement de la majeure partie des biotechnologies. La microbiologie, doit être développée à tout prix en soutien des programmes: Antibiotiques, Souches nouvelles ou améliorées utilisables dans l'industrie des fermentations traditionnelles et Enzymes et métabolites utilisables dans l'industrie.

Modalités

Action à mener avant tout au niveau de la recherche de base, orientée à la fois sur des microorganismes bien connus *(E. coli,* la levure *S. cerevisiae)* que sur d'autres microorganismes moins bien ou très peu connus, mais d'importance capitale pour les applications *(B. subtilis,* pseudomonas, bactéries thermophiles, actinomycètes, levures, champignons filamenteux, virus, etc.).

Action à organiser en étroite collaboration avec les organismes de recherche, l'Institut Pasteur et les universités. Nécessité de cataloguer ce qui existe.

Important effort de formation à effectuer. Nécessité d'accueillir des chercheurs étrangers (poursuite de l'action entreprise au MRI).

Acteurs et financement envisagé (en millions de Francs pour 3 ans):

Formation et reconversion, développement de l'enseignement. Contrat programme avec le Ministère de l'Éducation Nationale pour le recrutement d'assistants et de professeurs	(15 MF)	Organismes, Universités, MRI, Ministère de l'Éducation et de l'Agriculture, Institut Pasteur
Accueil d'étrangers (création d'un fonds)	(7 MF)	MRI
Postes de chercheurs et de techniciens		Organismes
Soutien à la recherche	(13 MF)	Organismes, MRI
Il est recommandé de créer, sous l'égide du programme mobilisateur, un groupe microbiologie rassemblant les partenaires impliqués		
Total du financement envisagé pour le MRI	35 MF (sur 3 ans)	

FICHE N° 3 : DÉVELOPPEMENT DE L'AXE DE RECHERCHE EN FERMENTATION

Situation actuelle

Le Japon et la République Fédérale d'Allemagne possèdent chacun un grand Institut de Fermentation que l'on montre souvent en exemple. La Grande-Bretagne et les États-Unis ne possèdent pas un tel centre, mais les résultats scientifiques y sont aussi importants que dans les deux premiers pays.

En France, le nombre de chercheurs confirmés impliqués dans les fermentations au sens strict est inférieur à 10. Aussi est-il préférable de conforter ce qui existe afin d'aboutir à la formation de quelques centres de taille raisonnable et crédible.

Objectif scientifique

Si l'avenir des biotechnologies dépend - en premier - de la découverte de nouveaux catalyseurs et de nouvelles réactions, la faisabilité économique de ces procédés à l'échelle industrielle sera tributaire de la productivité des réacteurs disponibles. Deviennent ainsi indispensables, des installations plus performantes, davantage automatisées et plus adaptées aux particularités des réacteurs biologiques.

Le fonctionnement d'un bioréacteur résulte de l'interaction complexe d'un grand nombre de phénomènes biochimiques et physiques. En plus des particularités cinétiques des cellules ou enzymes mises en jeu, interviennent les propriétés rhéologiques et d'écoulement des différentes phases, les transferts de nutriments et de métabolites, ainsi que les transferts de chaleur. Pour la conception et la conduite optimale des réacteurs biochimiques, font actuellement défaut à la fois des connaissances quantitatives sur l'ensemble de ces processus et des capteurs permettant de contrôler l'évolution des systèmes.

Si pour des raisons évidentes, la mise au point de nouveaux réacteurs de taille industrielle ne peut être envisagée que dans des centres industriels, un certain nombre de laboratoires publics peuvent contribuer au développement de méthodes et de techniques de base facilitant la conception, l'optimisation, l'extrapolation et l'automatisation de ces réacteurs. Il s'agit de recherches relativement fondamentales qui ne peuvent être fructueuses que dans la mesure où des liens harmonieux sont établis entre spécialistes des sciences de l'ingénieur et spécialistes des sciences de la vie.

Enfin, en liaison avec le projet microbiologie, la plupart de ces études porteront sur des produits microbiens, produits déjà existants ou produits nouveaux.

Modalités

Implantations :

Universités	Compiègne (UTC) Montpellier (USTL) (jeune équipe) Nancy (INP) Toulouse (INSA)
INRA	Dijon/Paris-Grignon (matériel, capteurs)
CNRS	Sciences de l'Ingénieur : Nancy (INP) (modélisation) Grenoble (Univ.) (automatisation) Toulouse (LAAS) (capteurs)

But

Arriver à 25 chercheurs en 1985, soit création de 15 postes de chercheurs en 3 ans et, vu la charge technique, création de 20 techniciens en 3 ans.

Établissement d'un programme coordonné par le MRI et réparti entre les diverses équipes en liaison avec des industriels connaisseurs. Le suivi serait assuré par deux responsables : un industriel et un chercheur du secteur public.

Financement

5 MF par an, soit 15 MF en 3 ans sur la fermentation proprement dite.
10 MF par an, soit 30 MF en 3 ans sur les productions microbiennes.

FICHE N° 4: ENZYMOLOGIE ET GÉNIE ENZYMATIQUE

Situation actuelle

Le marché des enzymes industrielles est actuellement détenu par quelques sociétés étrangères (dont deux européennes), il est constitué principalement par les amylases et les protéases. Existent en outre une vingtaine d'enzymes produites en faible quantité mais à plus haute valeur ajoutée.

Le problème se pose à deux niveaux:
- le marché : peut-on prendre place sur ce marché ? Probablement oui si on obtient des *"enzymes plus performantes"* ;
- l'utilisation: il existe plus de 2 000 enzymes. Très peu sont utilisées sur le plan industriel et l'extension de leur emploi dépend des résultats de la recherche car les potentialités sont énormes.

La France possède de nombreux enzymologistes. Rares sont ceux dont les travaux sont orientés vers une recherche finalisée. Conforter les équipes existantes travaillant dans cette optique ne suffit pas. Il y a nécessité absolue de réorienter certaines équipes vers d'autres aspects de l'enzymologie, aspects tout aussi fondamentaux que ceux actuellement étudiés, mais dont les résultats sont indispensables au développement de la technologie enzymatique.

Objectif scientifique

• **Production** : recherche systématique de souches, préparation de souches hyperproductrices par mutagénèse, par génie génétique, par modification de la perméation,...

• **Purification** : mise au point de méthodes extrapolables sur le plan industriel, étude de la stabilisation.

• **Amélioration et modification des propriétés catalytiques des enzymes** : l'une des limitations de l'extension de l'application des biocatalyseurs est leur sensibilité à la dénaturation. L'approche traditionnelle pour lever ce type de blocage a été essentiellement une approche microbiologique et génétique. Une autre approche réaliste consiste à prendre comme point de départ les préparations enzymatiques actuellement disponibles et à en améliorer les caractéristiques par modification chimique ou enzymatique. On peut ainsi stabiliser une enzyme en *"rigidifiant"* sa structure tridimensionnelle, déstabiliser une enzyme en *"fragilisant"* une zone sensible par modification chimique, modifier la sensibilité vis-à-vis du pH en substituant chimiquement tel ou tel groupe ionisable, modifier la sensibilité vis-à-vis des effecteurs.

La modification des enzymes n'a, pour l'instant, été essentiellement utilisée que sur un plan fondamental, comme outil permettant l'étude des relations structure-fonction. Il existe donc toute une somme de compétences et de résultats qui pourraient être transposés à l'étude de l'amélioration des propriétés catalytiques des enzymes. Les compétences scientifiques existent dans les laboratoires de chimie et de biochimie. Il s'agit de les confronter aux problèmes rencontrés lors de la mise en œuvre industrielle des enzymes.

Mise en œuvre : fonctionnement en milieu organique, régénération des cofacteurs, immobilisation, réacteurs enzymatiques.

Modalités

Implantations :

Compiègne
Toulouse : INSA
Université
Lyon : Université
Nancy : INP
Marseille : CNRS (LCB)

But

Conforter en personnel les équipes existantes: 12 chercheurs en 3 ans et 6 techniciens.

Aider à la réorientation, en liaison avec le CNRS, pour que des équipes valables (2-3) qui changeraient d'axe de recherche soient encouragées.

Établissement d'un programme coordonné par le MRI. Le CNRS pourrait prendre en charge le suivi.

Financement

5 MF par an, soit 15 MF en 3 ans.

FICHE N° 5 : GÉNIE GÉNÉTIQUE

Objectifs

- Développer l'acquisition des méthodes de génie génétique par les laboratoires publics et privés.
- Favoriser l'application de ces méthodes à des secteurs critiques tels que le médicament et les semences.

Modalités

Le soutien au génie génétique s'applique plus à l'acquisition de la méthodologie qu'aux thèmes de recherches grâce auxquels la méthodologie est implantée. En ce sens, et dans l'optique d'investissements de recherche à long terme, l'implantation d'équipes formées en milieu industriel et agricole sera favorisée même si les projets à court terme sont économiquement difficiles à rentabiliser.

Dans le secteur public, le soutien par le biais des organismes sera poursuivi. En particulier, les organismes réserveront des fonds permettant l'équipement des laboratoires en reconversion. Les organismes justifieront (éventuellement par le canal des affichages) des postes attribués en génie génétique (y compris synthèse d'oligonucléotides et autres disciplines connexes).

Les actions de formation et de reconversion entamées au sein du MRI seront poursuivies.

Un soutien important sera apporté au secteur industriel.

Acteurs et financement envisagé pour le MRI (en millions de F pour 3 ans) :

Recherche de base :		
- équipement des laboratoires en reconversion		Organismes
- recrutement et reconversion de chercheurs et de techniciens en nombre suffisant	(8 MF)	MRI, DESTI
- soutiens ponctuels		
Bourses de formation et de reconversion	(6 MF)	MRI, DESTI
Soutien logistique : voir Fiche n° 1 "Soutiens logistiques aux biotechnologies"		
Total financement pour les trois prochaines années (en dehors des projets industriels)	14 MF	

FICHE N° 6: LES TECHNIQUES ET PROCÉDÉS EN VUE DE L'AMÉLIORATION DES PLANTES

Objectifs

La maîtrise de la différenciation et de la régénération végétale constitue un préalable nécessaire à une utilisation efficace du génie génétique appliqué aux cellules végétales, qui vise à introduire dans ces dernières des gènes porteurs de propriétés spécifiquement nouvelles que l'on retrouvera dans les plantes. Simultanément, des travaux visant à créer un nouveau matériel végétal par mutation-sélection sur niveau cellulaire ou tissulaire et régénération doivent être intensifiés.

Situation actuelle

Plusieurs équipes de recherche seraient en mesure de viser ces objectifs à condition d'être renforcées et financièrement aidées, et dans certains cas fédérées, puis connectées à un Centre de génie génétique végétal.

Recherches

- **La structure et le fonctionnement du génome végétal**

Ces recherches sont un préalable nécessaire à une utilisation efficace du génie génétique comme à la maîtrise de la différenciation et de la régénération végétale. Elles doivent être développées du fait des conséquences attendues en amélioration des plantes.

L'étude du génome nucléaire portera nécessairement, dans un premier temps, sur les aspects fondamentaux sur lesquels il convient de mettre l'accent.

Le rôle important de l'hérédité cytoplasmique dans certains phénomènes utilisés en amélioration des plantes impose un effort de recherches en biologie moléculaire des mitochondries et des chloroplastes.

- **Analyse des interactions microorganismes plantes à l'échelle cellulaire et moléculaire**

Cette analyse est actuellement développée à propos de la fixation de l'azote. Elle doit être élargie à d'autres symbioses d'importance agronomique comme les mycorrhizes, ou technologiques, comme celles faisant intervenir des bactéries du type de *Agrobacterium.*

- **Mise au point de vecteurs pour le génie génétique chez les végétaux**

Ces vecteurs sont actuellement basés sur les plasmides des *Agrobacterium* et des bactéries apparentées ainsi que sur le virus de la Mosaïque du chou-fleur. L'amélioration des vecteurs existants ainsi que la mise au point de vecteurs originaux doivent être menées de front.

Acteurs et financement

Une action de soutien devrait être engagée de toute urgence en faveur du Laboratoire de Biologie Cellulaire de l'INRA à Versailles.

Une somme de 3 MF serait nécessaire pour renforcer ce laboratoire qui est l'auteur de travaux très originaux dans le domaine de l'amélioration des plantes.

Par ailleurs, les organismes disposant des équipes susceptibles de contribuer à la réalisation des recherches précitées devraient prendre toutes mesures pour les soutenir.

Enfin, en liaison avec l'ANVAR et la Mission Agro-alimentaire, un plan de développement de la production de semences sera mis en place: 3 MF par an.

Total financement: 12 MF/3 ans.

FICHE N° 7 : VACCINS, BIORÉACTIFS ET PRODUITS IMMUNOLOGIQUES

Objectifs

La bioprévention s'appuie sur le diagnostic et la vaccination. Destinée à entrer dans une stratégie à l'échelle du monde, la politique de bioprévention implique l'utilisation des biotechnologies les plus récentes et leur généralisation à tous les individus de la planète.

Les bioréactifs sont une des matières premières du diagnostic.

Destinés à identifier un microorganisme, un anticorps, à mesurer la réaction d'un être vivant à une agression infectieuse, à établir la carte génétique détaillée d'un microbe ou d'un nouveau-né, les bioréactifs sont les instruments de mesure de tous les biologistes.

Utilisés par les médecins, comme par les vétérinaires, par les microbiologistes, immunologistes, biologistes moléculaires, comme par les cytologistes, ils sont devenus la matière première indispensable de tous les laboratoires de biologie : ils intéressent de ce fait toutes les sciences de la vie.

Ce sont environ 6 000 laboratoires d'analyses en France qui utilisent ces réactifs sous une multitude de présentations (environ 2 000).

Cette multiplicité de produits, la faible taille des lots, leur péremption limitée, l'importance des contrôles de standardisation : tout cela caractérise ces bioréactifs. Le marché national est d'environ 1,3 milliard de francs. La production française est d'environ 38 % pour les réactifs, seulement de 4 % pour le matériel.

Il est donc nécessaire d'entreprendre une reconquête du marché intérieur d'où le classement des bioréactifs dans les priorités.

Les vaccins issus de la même production biologique industrielle sont utilisés en médecine humaine et en médecine animale. Ils sont, par excellence, sans frontières entre les pays et les races, et entre les médecines. Nés de l'ère pasteurienne, ils subissent actuellement une rapide évolution liée aux progrès de la biologie moléculaire.

Les objectifs du programme sont :

1. Les anticorps monoclonaux

Il importe d'utiliser notre compétence nationale dans le domaine des fusions cellulaires (hybridomes) et notre savoir-faire dans l'obtention et la caractérisation des anticorps monoclonaux. Les anticorps monoclonaux sont utilisés :
- pour leur spécificité dans les applications thérapeutiques (vecteurs, cytotoxicité, immunosuppression...) ;
- pour leur reproductibilité dans la standardisation des résultats d'analyses ;
- pour leur spécificité et leur demi-vie courte, adaptée, à l'immuno-imagerie (localisation des tumeurs et des caillots).

Les anticorps monoclonaux, contrairement aux immusérums conventionnels, apportent une finesse de reconnaissance inégalable et une disponibilité permanente sous une forme complètement standardisée. Ils concourent à l'amélioration des réactifs existants et à la création de réactifs nouveaux dans des domaines non encore accessibles.

Les anticorps monoclonaux peuvent être un élément important dans la reconquête du marché intérieur français des produits de laboratoire et d'analyses. Actuellement, ce marché est détenu à 70 % par les firmes américaines ou allemandes. Une action en ce domaine peut également être liée à la valorisation des PME françaises produisant de l'instrumentation de laboratoires (autoanalyseur, spectrophotomètre...) en les incitant à la mise au point d'appareils nouveaux, performants, simples en immunoanalyses.

Toute opération visant à la production d'anticorps monoclonaux doit prendre en compte les étapes suivantes :
- caractérisation biochimique des anticorps monoclonaux et définition des antigènes (mise en place de structures de recherche en biochimie) ;
- définition des coûts qui doivent être compatibles avec l'utilisation en tant que produit de laboratoire ;
- utilisation des ascites (animaleries perfectionnées) dans un premier temps, puis utilisation des systèmes de cultures en fermenteur si l'optimisation a été obtenue ;
- mise au point de trousses de dosage utilisant différents marqueurs tels que enzymes (EIA), fluorochrome (FIA), de préférence aux radio-isotopes (RIA).

2. Les lymphokines et interférons

• **Interférons** : il importe de préciser les indications thérapeutiques des interférons α, β et γ et produire les quantités nécessaires à la couverture de la demande nationale.

• **Interleukine 2** : cet effecteur naturel de l'immunomodulation est un facteur nécessaire à la différenciation et à la prolifération des cellules activées. L'objectif est de mieux connaître cette molécule afin d'explorer les possibilités de l'immunomodulation en thérapeutique humaine.

Toute action visant à la production préliminaire de ces protéines (besoins d'analyses biochimiques, biologiques...) passera par la culture cellulaire classique.

Une production plus importante et la création d'analogue nécessitera l'utilisation des techniques du génie génétique :
- au niveau recherche de base : applications des nouvelles techniques de recombinaison génétique ;
- au niveau du développement :
  . mise en place des moyens permettant la culture cellulaire optimisée (micro-supports, milieux définis...) et la fermentation microbienne *(E. coli, B. subtilis, S. cerevisiae...)* ;
  . étude exhaustive de l'amélioration de la biodisponibilité des protéines et étude de leur relargage programmé (polymères, micropompes, liposomes...) ;
  . participation à la réflexion éclairée des législateurs concernant l'utilisation en médecine humaine de ces produits biologiques nouveaux obtenus à partir d'organismes vivants souvent modifiés ;
  . mise au point des techniques de l'ingénierie de fermentation.

3. Les vaccins

Les objectifs du programme en matière de production de vaccins à usage humain et vétérinaire sont :
- d'améliorer les vaccins existants par l'obtention d'antigènes mieux définis et plus purifiés à des coûts compétitifs (marché intérieur, marché international) ;
- de mettre au point, par la recombinaison génétique, de nouveaux vaccins autrefois inaccessibles par manque de disponibilité de l'antigène. Ces nouveaux vaccins s'adresseront d'abord à la prévention d'endémies virales et parasitaires (tiers monde) et à la prévention d'épizooties destructrices des cheptels (marché vétérinaire international).

Deux actions doivent être menées en ce qui concerne les vaccins :

• **Pour le premier objectif,** au niveau du développement, il faut :
- améliorer les processus de cultures cellulaires animales en redéfinissant les milieux de culture et en utilisant des micro-supports, permettant l'augmentation de l'échelle de production (2 000 l) et la diminution des coûts ;
- mettre au point des lignées cellulaires continues, reproductibles, compatibles avec les recommandations de l'OMS pour une production destinée à l'homme ;
- accéder à des voies d'administration simples ;
- définir des adjuvants performants.

• **Pour le second objectif :**
- l'action doit être menée au niveau de la recherche de base, en particulier définir les antigènes vaccinants, classer et faire exprimer leurs gènes dans des systèmes appropriés (microorganismes et surtout cellules animales).

FICHE N° 8 : NOUVELLES GÉNÉRATIONS D'ANTIBIOTIQUES

Les marchés français et mondiaux d'antibiotiques (en milliards de francs) sont environ les suivants :
- pour usage humain : 2 (France) - 50 (Monde) ;
- pour usage animal : 0,6 (France) - 16 (Monde).

Une évolution raisonnable de + 3 % par an en francs constants laisse prévoir pour 1990 un chiffre d'affaires mondial, tous usages, de plus de 80 milliards de francs.

La taille de ce marché, la faiblesse des positions de l'industrie française dans ce domaine (nous importons la plupart des antibiotiques de nouvelle génération), la nécessité de renouveler et d'enrichir l'arsenal thérapeutique, l'importance des apports du génie génétique pour la conception et la réalisation de nouvelles molécules sont autant de facteurs qui doivent faire entrer d'une manière résolue la France dans le domaine de la recherche des antibiotiques par voie fermentaire.

Objectifs du programme

- Favoriser la découverte en France d'antibiotiques originaux par *"screening"* systématique des métabolites de microorganismes modifiés ou non par hémisynthèse organique. Cette recherche sera basée sur l'hypothèse, vérifiée par plusieurs exemples récents, qu'il existe une forte probabilité d'obtenir des antibiotiques nouveaux à partir de microorganismes de genres rares et/ou isolés de divers habitats peu explorés.

- Favoriser la mise au point des procédés de production industrielle des antibiotiques de nouvelle génération, en particulier celle des dérivés des β - lactamines qui assurent actuellement 60 % du chiffre d'affaires de l'industrie mondiale des antibiotiques (pénicillines et céphalosporines hémi-synthétiques).

- Inciter les chercheurs du secteur public à s'intéresser, en liaison étroite avec l'industrie, à la génétique, la physiologie, la biochimie des souches microbiennes à l'origine des principaux antibiotiques (actinomycétales et champignons filamenteux).

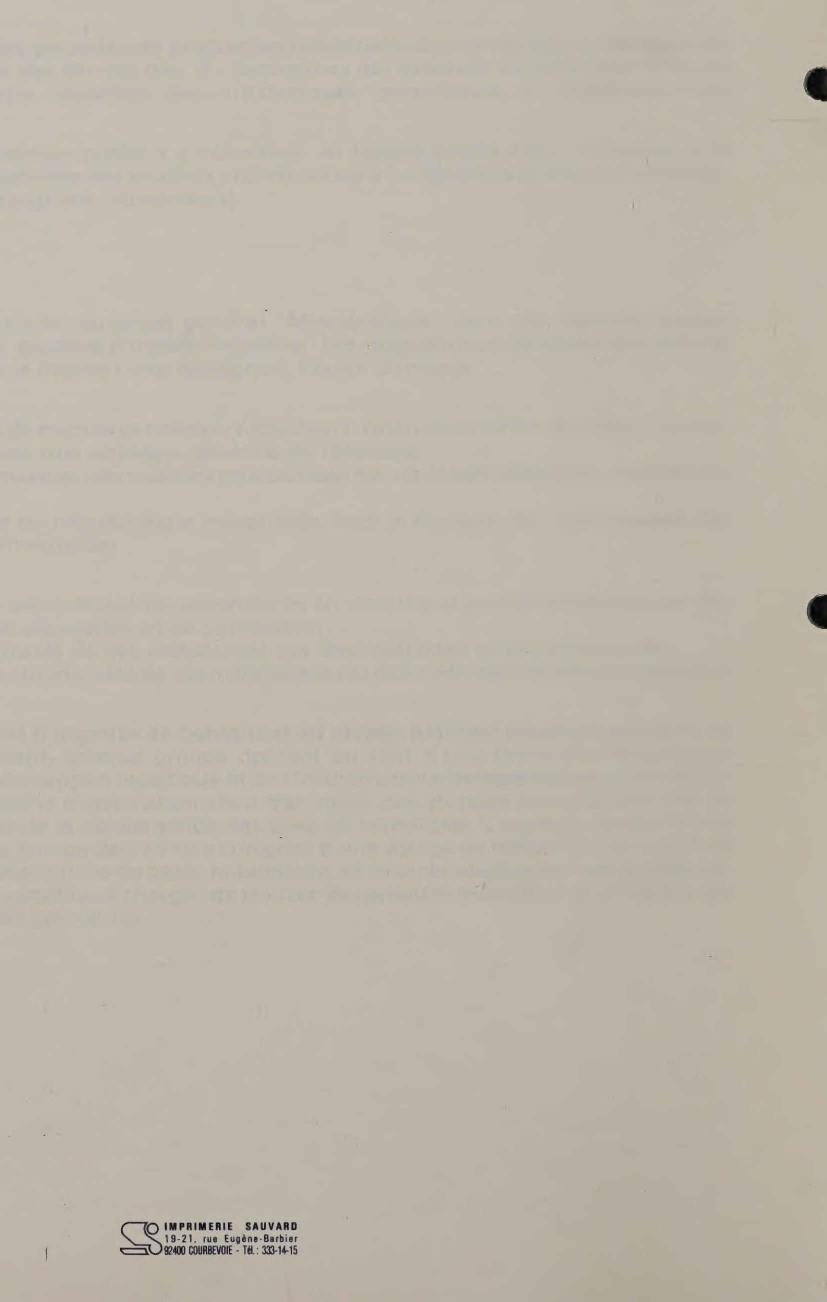
Modalités

Cette action constitue une branche du projet général *"Microbiologie"* dont elle reprend l'aspect connaissance approfondie des souches d'intérêt industriel. Les programmes de recherche doivent nécessairement passer par deux étapes l'une biologique, l'autre chimique.

L'étape biologique implique :
- la constitution de collections de microorganismes producteurs, retenus au terme de cribles successifs rigoureusement établis dans une stratégie générale de ratissage ;
- une amélioration des performances des souches productrices par mutation-sélection, recombinaisons d'ADN *in vivo* et *in vitro* ;
- une maîtrise des techniques de microbiologie industrielle dans le domaine de l'optimisation des conditions de culture et de fermentation.

L'étape chimique implique :
- des moyens de récupération des métabolites secondaires en quantité et qualité adéquates par des méthodes de concentration, de séparation et de purification ;
- des moyens d'analyse structurale de ces métabolites par des méthodes physicochimiques ;
- des moyens de modifications structurales de ces métabolites par des méthodes de chimie organique et de bioconversion.

Compte tenu de ces impératifs il importe de constituer au niveau national plusieurs groupes de recherche et de développement, chaque groupe opérant au sein d'une firme pharmaceutique nationale et bénéficiant ainsi du support logistique et de l'infrastructure indispensables à l'exploitation d'un médicament. Le domaine d'application étant très vaste, ces groupes peuvent travailler de façon autonome sans préjuger de la convergence des axes de recherche. L'expérience des firmes japonaises montre que chaque groupe devrait être composé d'une équipe de recherche de l'ordre de 80 personnes regroupant les disciplines de base, notamment en microbiologie générale, systématique, physiologie, biochimie et génétique) chargée de trouver des produits nouveaux, et d'une équipe de développement d'environ 30 personnes.



IMPRIMERIE SAUVARD
19-21, rue Eugène-Barbier
92400 COURBEVOIE - Tél. : 333-14-15